

LEUCOPENIE LEUCOCITOSI

Prof. MICHELE MALAGOLA



Cattedra di Ematologia
USD-Trapianti di Midollo Osseo per Adulti

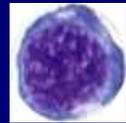
SELF RENEWAL

COMMITMENT

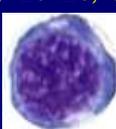
PRECURSOR EXPANSION

TERMINAL DIFFERENTIATION

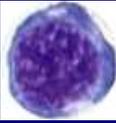
CFU-GEMM



CFU-GM



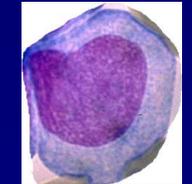
CFU-M



CFU-G



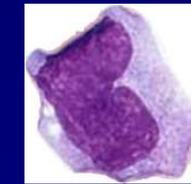
Myeloblast



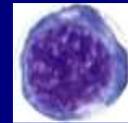
Monoblast



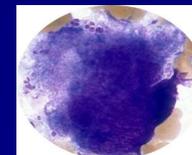
Granulocyte



Monocyte



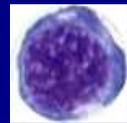
CFU-MEG



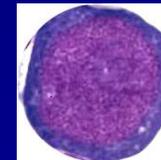
Megakaryoblast



Platelets



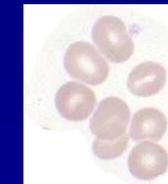
BFU-E / CFU-E



Pro-erythroblast

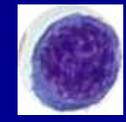


Erythroblast

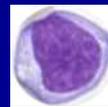


Red cells

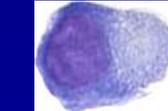
Proliferating staminal cell



Lymphoid progenitor



B lymphocyte



Plasma cell

TGFβ, TNFα, INFγ, LIF

G-CSF

SCF, IL6, IL3, GM-CSF

M-CSF

SCF, TPO, IL3, GM-CSF

Epo, SCF

GM-CSF, IL3

Epo

Epo

IL1, IL6

IL6 - antigen

SCF, IL1, IL3, IL6, Flt3 ligand, IL11

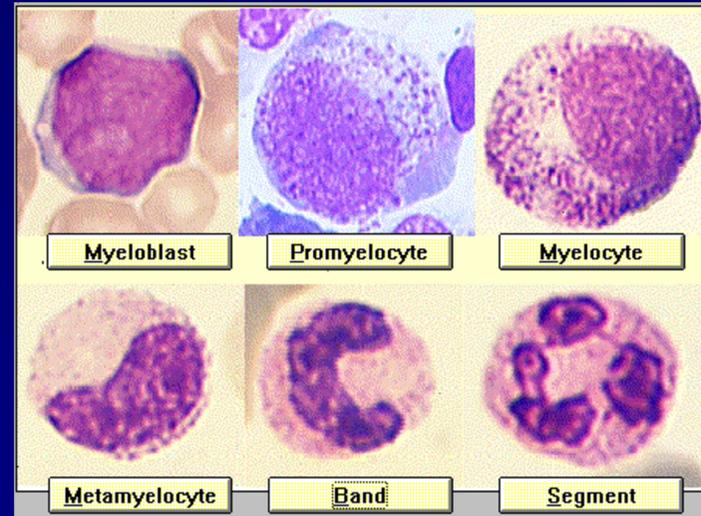
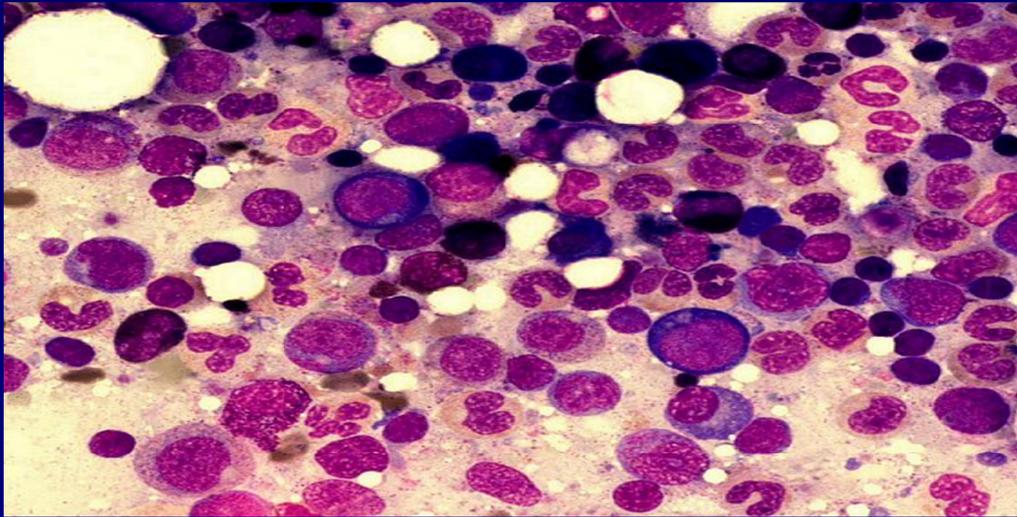
Quiescent Staminal cell

Emopoiesi normale

Granulopoiesi



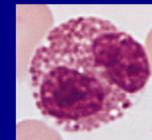
GRANULOPOIESI



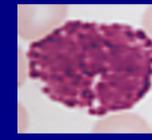
Ha luogo nel midollo osseo



Neutrofilo



Eosinofilo



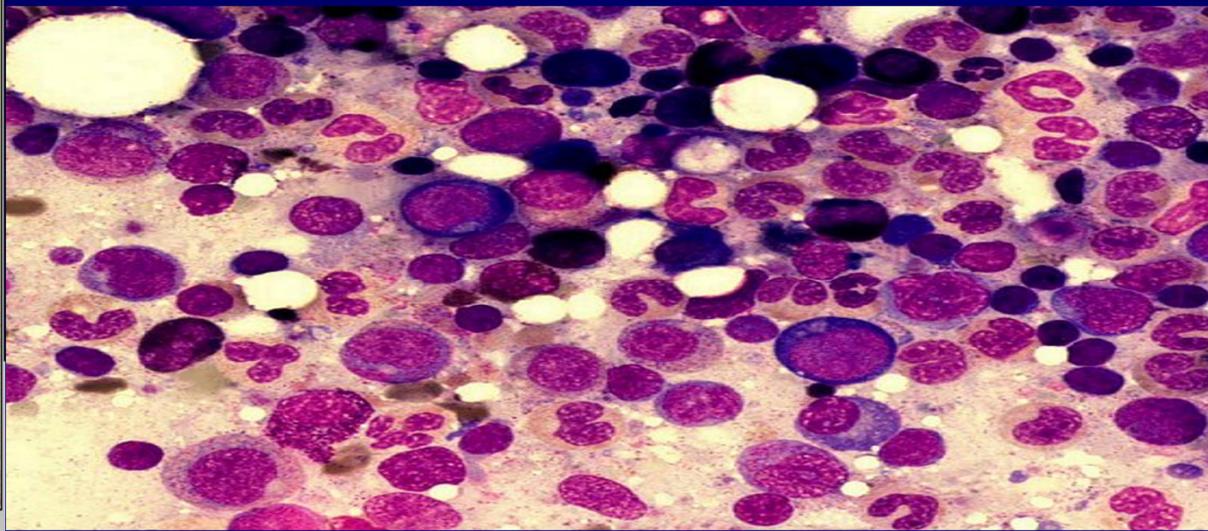
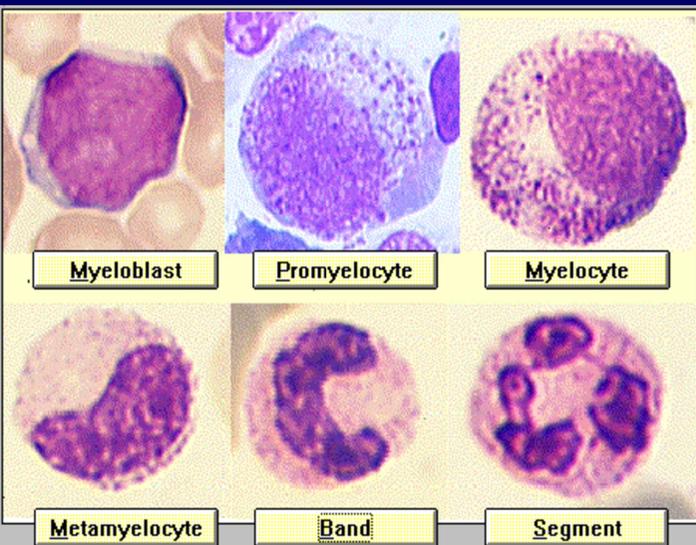
Basofilo

E' costituita da una serie di **pools morfologici/funzionali**

(insieme di cellule con caratteristiche e funzioni simili),

- **Pool proliferante** (MB, PMC e MC)
- **Pool maturativo** (MB, PMC, MC, MMC, Gran)
- **Pool di deposito** (Gran) → $5-6 \times 10^9$ gran/Kg





LABORATORIO

Il rischio di infezioni correla in modo inversamente proporzionale con il numero dei PMN

<u>PMN</u>	1.0 - 1.8 X 10⁹/L	lieve
	0.5 - 1.0 X 10⁹/L	moderata
	< 0.5 X 10⁹/L	severa

Fig. 1.62 Normal red cells: mean 8 μm in diameter with minor variations in size and shape. The majority show a central pale area of diminished staining. Platelets, 1–3 μm across, are also evident.

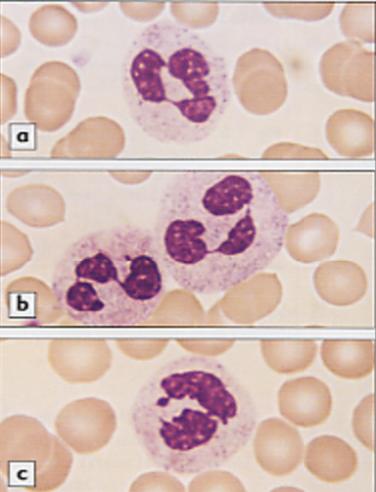


Fig. 1.65a-c Normal neutrophils: (a-c) mature forms showing typical nuclear lobe separation by fine filaments; normal segmented neutrophils may show up to five lobes; (c) a 'Barr body' is attached to a lobe of the nucleus, which is typical of a female neutrophil and results from the possession of two X chromosomes.



NEUTROPENIE

Difetti quantitativi

+/-

Difetti qualitativi

Grado

Tasso di declino

Durata

Anomalie della **fagocitosi**

Anomalie della **migrazione**

Anomalie della **distruzione**
dei batteri ingeriti

**Isolata o associata ad altre anomalie (globuli
rossi/piastrine)**



NEUTROPENIE

Co-fattori che influenzano il rischio di infezioni

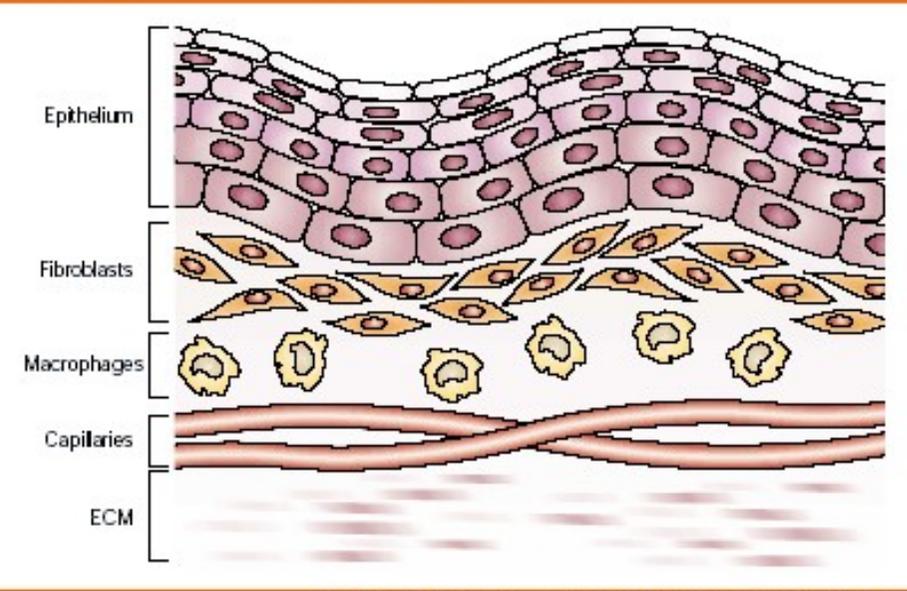
- **Velocità di insorgenza**
- **Durata**
- **Concomitante monocitopenia, linfopenia, ipo- γ ***
- **Integrità cute e mucose**
- **Condizioni generali del paziente**
- **Co-morbidity (diabete)**

* Kiriakou et al. Ann Haematol. 1997

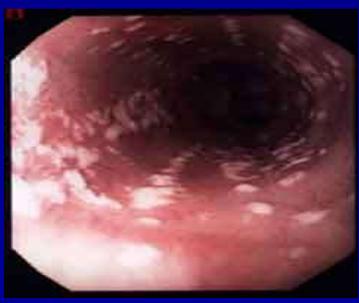




Medscape® www.medscape.com



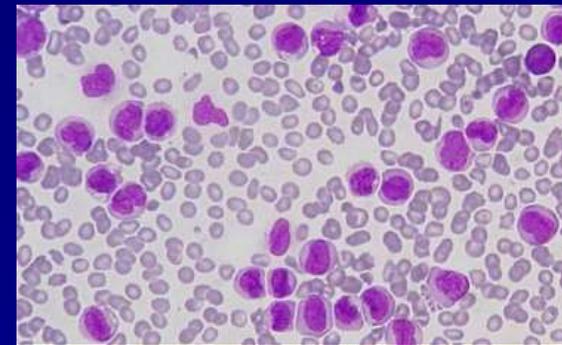
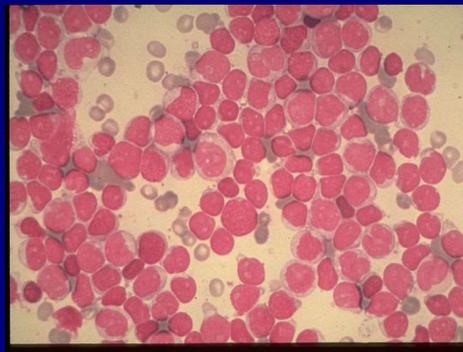
Source: Nat Rev Cancer © 2004 Nature Publishing Group



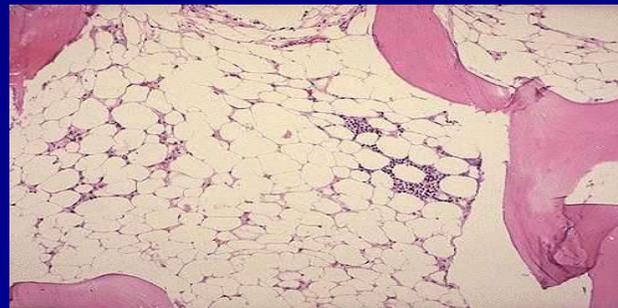
NEUTROPENIE

➤ Nel contesto di disordini che coinvolgono più linee cellulari

➤ Nel midollo infiltrato da neoplasia



➤ Dopo Chemioterapia

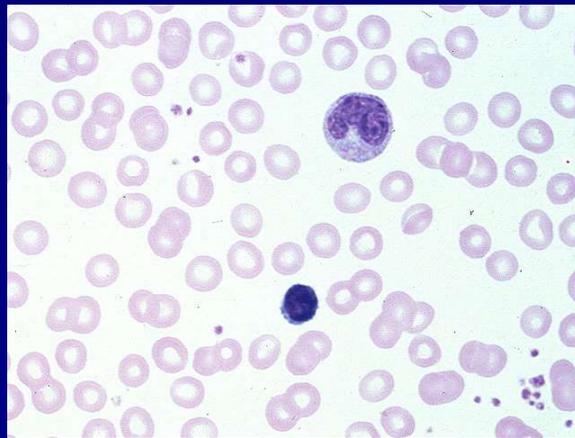


Neutropenia non selettiva



NEUTROPENIE

- Senza coinvolgimento di altre linee cellulari



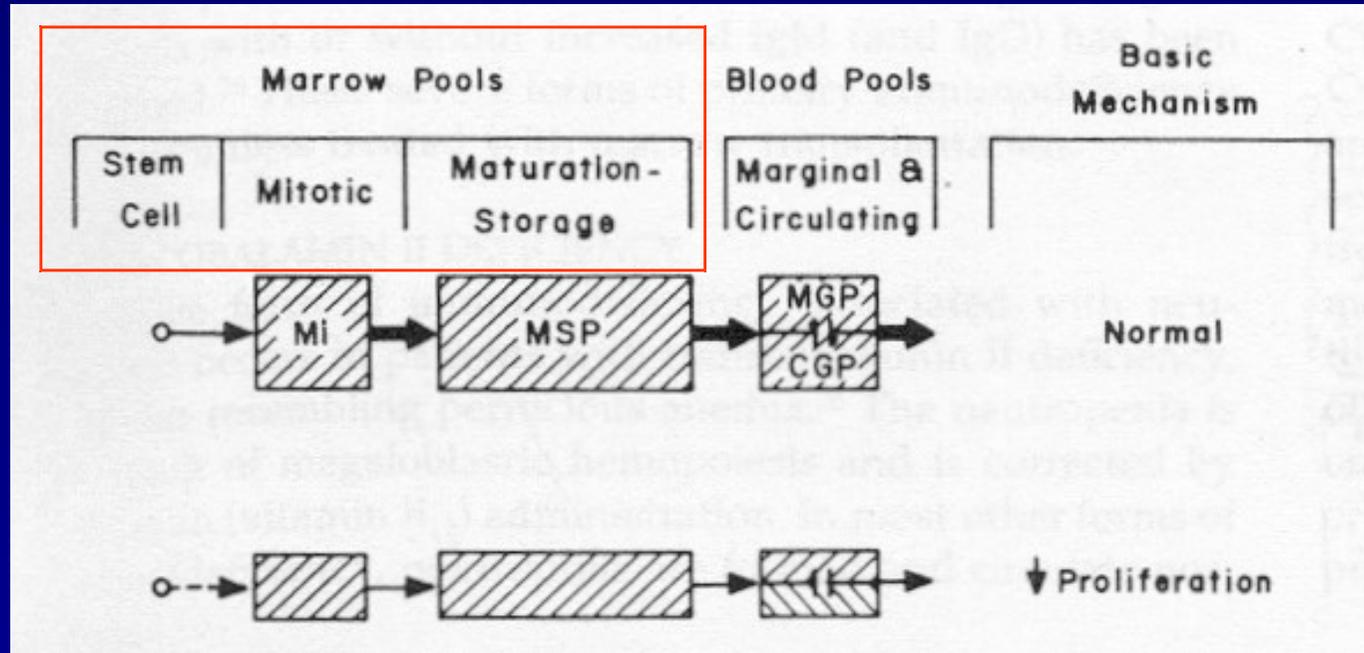
- Con o senza difetti qualitativi

Neutropenia selettiva



NEUTROPENIE

Difettiva produzione

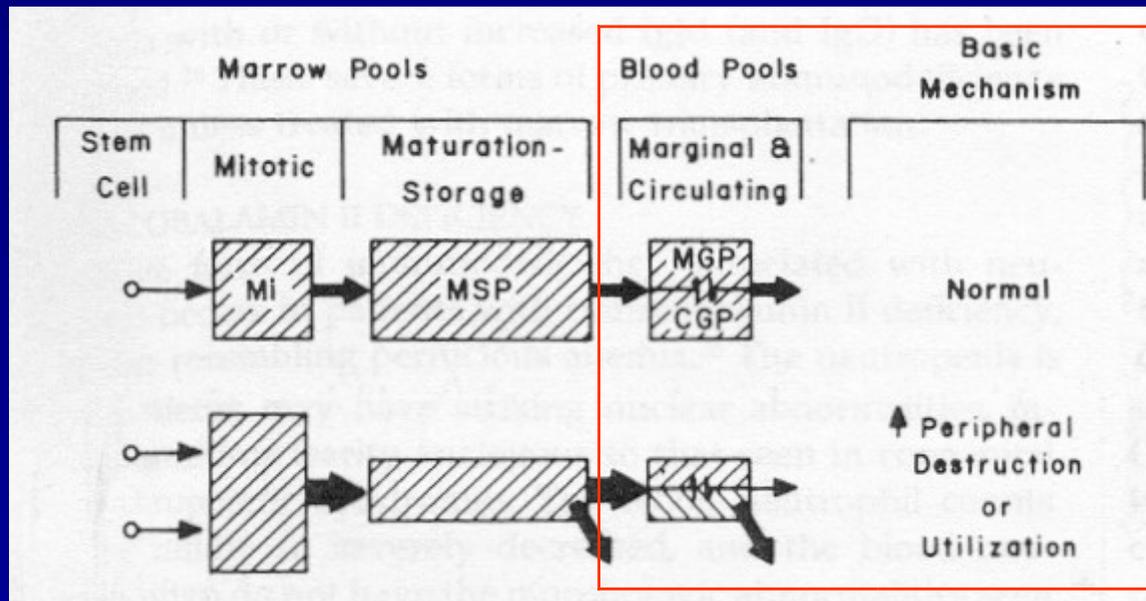


- Malattie della CS emopoietica (Leucemie, aplasie midollari,...)
- Chemioterapia
- Cause selettive (citochine infiammatorie che inibiscono la GP)

NEUTROPENIE

Disordini della distribuzione e del turnover

Generalmente attribuibili a cause immunologiche



NEUTROPENIE SELETTIVE e ISOLATE

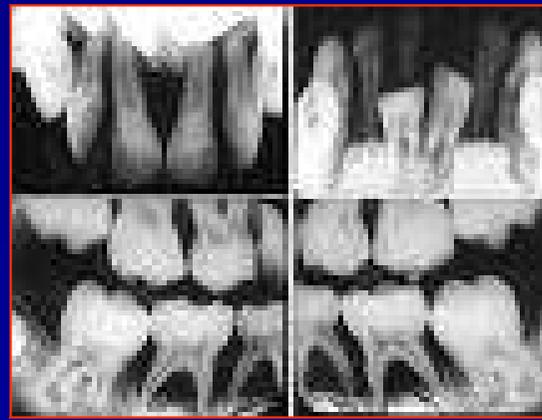
- **Condizioni in cui solamente (o prevalentemente) i neutrofili sono in numero ridotto**
- **Assenza di altre patologie associate**

- **Neutropenia ciclica**
- **Neutropenia cronica idiopatica**
- **Neutropenia autoimmune**
- **Neutropenia neonatale da alloimmunizzazione**



NEUTROPENIA CICLICA

- **Bambini e Adulti**
- **Episodi ricorrenti di neutropenia (ogni 21 gg)**
- **Neutropenia della durata di 3 – 6 giorni**
- **Difettiva regolazione della CS**
- **Malessere, febbre, adenopatie, mucosite**
- **Infezioni cutanee e respiratorie**
- **Terapia (?) (prednisone, androgeni, G/GM-CSF)**



NEUTROPENIE SELETTIVE e ISOLATE

- **Condizioni in cui solamente (o prevalentemente) i neutrofili sono in numero ridotto**
- **Assenza di altre patologie associate**

- **Neutropenia ciclica**
- **Neutropenia cronica idiopatica**
- **Neutropenia autoimmune**
- **Neutropenia neonatale da alloimmunizzazione**



Neutropenia cronica idiopatica

➤ **Bambini e Adulti**

➤ *Benigna* GP normale; no clinica

➤ *Sintomatica* Infezioni da G-, Pseudomonas ed E Coli

➤ *Terapia* Antibiotici, G-CSF



NEUTROPENIE SELETTIVE e ISOLATE

- **Condizioni in cui solamente (o prevalentemente) i neutrofili sono in numero ridotto**
- **Assenza di altre patologie associate**

- **Neutropenia ciclica**
- **Neutropenia cronica idiopatica**
- **Neutropenia autoimmune**
- **Neutropenia neonatale da alloimmunizzazione**



Neutropenie immuni

Meccanismi di insorgenza della neutropenia immune

Anticorpi anti-neutrofili

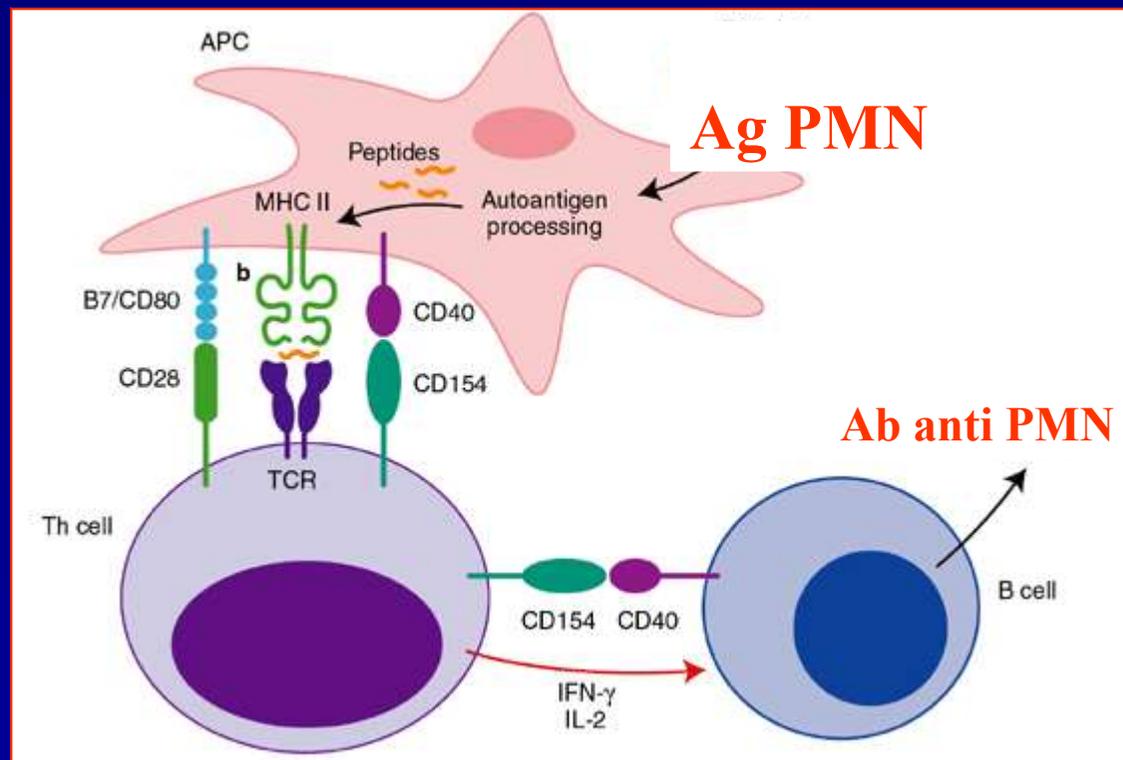
Difficile da studiare:

- test per identificare Ab anti PMN non ottimali
- test per valutare il meccanismo di danno ai PMN difficili
- PMN sono fragili
- Tendenza all'aggregazione in vitro
- Fagocitosi dei complessi Ag-Ab



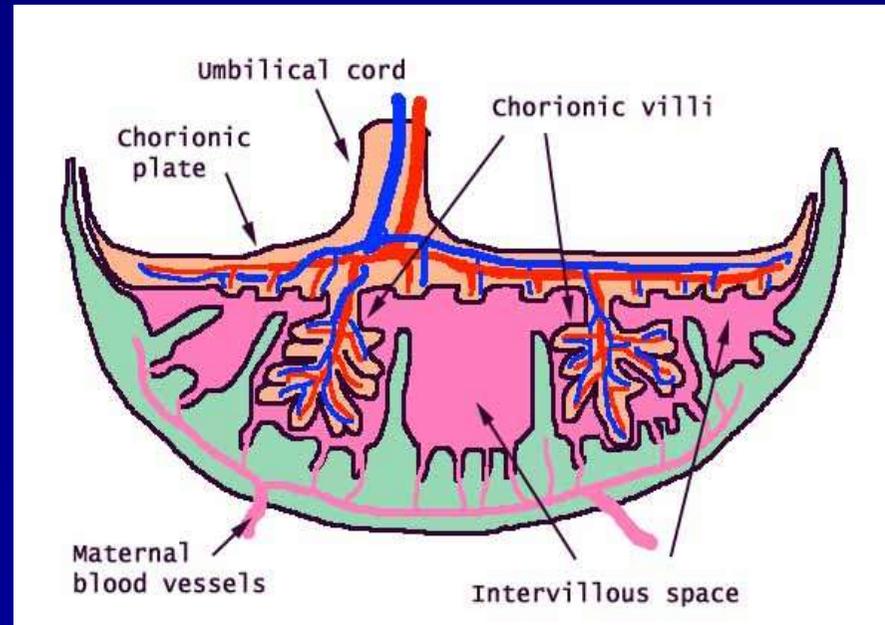
Neutropenia autoimmune

- Neutropenia selettiva
- Ab anti PMN
- Andamento generalmente benigno, con remissioni spontanee
- Talora risposte ai corticosteroidi



Neutropenia neonatale alloimmune

- Passaggio transplacentare di IgG materne dirette contro Ag paterni sui PMN
- Incidenza: 1:2.000 neonates
- Durata: 2 – 4 mesi
- Lieve / Severa
- Terapia: - Plasma-Exchange (?)



NEUTROPENIE SELETTIVE e ASSOCIATE A PATOLOGIE/CONDIZIONI NON NEOPLASTICHE

- **Condizioni in cui solamente (o prevalentemente) i neutrofili sono in numero ridotto**
- **Associazione con altre patologie o condizioni specifiche**

- **Neutropenia associata a malattie autoimmuni sistemiche**
(LES, collagenopatie, AR,...)

- **Neutropenia da farmaci**
(antiinfiammatori, antibiotici, antidepressivi, anticonvulsivanti, antiistaminici anti-H2, antimalarici, farmaci tiroidei, cardiovascolari, diuretici, ipoglicemizzanti)



Neutropenia da farmaci

Reazioni idiosincrasiche a diversi farmaci

- Analgesici e FANS
- Antibiotici
- Anticonvulsivanti
- Antidepressivi
- Anti-H2
- Antimalarici
- Farmaci anti-tiroidei
- Diuretici
- Ipoglicemizzanti
- Sedativi

Tossicità dose-dipendente:

interferenza del farmaco con la sintesi proteica o la replicazione cellulare

Tossicità non dose-dipendente:

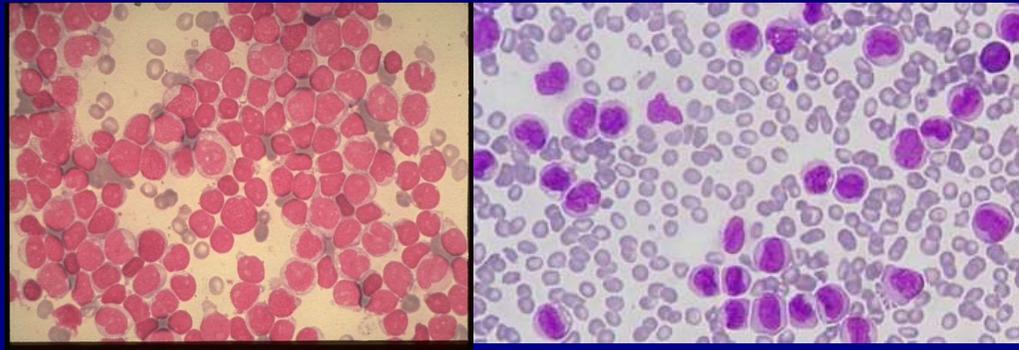
origine allergica/immunologica, simile al meccanismo osservato nelle anemie emolitiche da farmaci



LEUCOCITOSI

➤ Nel contesto di disordini che coinvolgono più linee cellulari

➤ Secondarie a infiltrazione leucemica



➤ Secondarie ad infezioni

Leucocitosi

1. neutrofile
2. con linfocitosi
3. con eosinofilia
4. con monocitosi
3. con blastosi



Mononucleosi infettiva: eziologia e patogenesi



- **Malattia frequente tra i 17 e i 25 anni**
- **Infezione dei Ly B da parte di un Herpes virus**
(Virus di Epstein-Barr)
- **Il virus “trasforma” i linfociti B** rendendoli in grado di proliferare e sopravvivere più a lungo di un linfocito normale (**processo autolimitantesi**)
- **Espansione reattiva dei Ly T** diretti contro i nuovi antigeni che vengono espressi dalle cellule infettate
- **Produzione di Ab** di varia specificità e con vari bersagli

Mononucleosi infettiva: Clinica, diagnosi e terapia

- **Infezione virale acuta:** malessere, febbre/febbricola, tumefazioni linfoghiandolari laterocervicali
 - Eritema diffuso, splenomegalia
 - Leucocitosi con linfocitosi (simili a linfoblasti)
 - Ab eterofili (Paul-Bunnell) e Ab anti-EBV
- Innalzamento delle transaminasi e talora della bilirubina
 - **Guarigione spontanea**
 - Raramente servono steroidi (complicanze epatiche e immunologiche)



Mononucleosi infettiva: Diagnosi differenziale

Quadro ematologico periferico caratteristico: **linfocitosi**

MA

A volte alterazioni importanti del numero e
della morfologia dei linfociti

DD con Leucemie acute linfoblastiche

Mononucleosi: numero di eritrociti e piastrine generalmente normale

In casi eccezionali aspirato midollare

